

Aus der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- Poliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie -
(Direktor: Prof. Dr. Dr. W. Ketterl)

UNTERSUCHUNG ZUR HISTOKOMPATIBILITÄT VON
POLYMERISIERTEN UND NICHT POLYMERISIERTEN
DURAFILL - PROBEKÖRPERN IM TIERVERSUCH

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Gertrud Fischer
aus Düsseldorf

Mainz 1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- Poliklinik für Zahnerhaltungskunde und Paradontologie -
(Direktor: Prof. Dr. Dr. W. Ketterl)

UNTERSUCHUNG ZUR HISTOKOMPATIBILITÄT VON
POLYMERISIERTEN UND NICHT POLYMERISIERTEN
DURAFILL - PROBEKÖRPERN IM TIERVERSUCH

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Gertrud Fischer
aus Düsseldorf

Mainz 1981



Dekan: Prof. Dr. K.-H. Bäßler

1. Gutachter: Prof. Dr. F. Lampert

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. W. Ketterl

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juni 1981

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
2.	Die Bedeutung der Kunst	2
3.	Die Entwicklung der Kunst	3
4.	Die Kunst des Mittelalters	4
5.	Die Kunst der Renaissance	5
6.	Die Kunst des Barock	6
7.	Die Kunst des 18. Jahrhunderts	7
8.	Die Kunst des 19. Jahrhunderts	8
9.	Die Kunst des 20. Jahrhunderts	9
10.	Die Kunst der Gegenwart	10
11.	Die Kunst und die Wissenschaft	11
12.	Die Kunst und die Religion	12
13.	Die Kunst und die Politik	13
14.	Die Kunst und die Philosophie	14
15.	Die Kunst und die Literatur	15
16.	Die Kunst und die Musik	16
17.	Die Kunst und die Architektur	17
18.	Die Kunst und die Malerei	18
19.	Die Kunst und die Skulptur	19
20.	Die Kunst und die Fotografie	20
21.	Die Kunst und die Filmkunst	21
22.	Die Kunst und die Theaterkunst	22
23.	Die Kunst und die Oper	23
24.	Die Kunst und die Ballett	24
25.	Die Kunst und die Pantomime	25
26.	Die Kunst und die Circus	26
27.	Die Kunst und die Zirkus	27
28.	Die Kunst und die Zirkus	28
29.	Die Kunst und die Zirkus	29
30.	Die Kunst und die Zirkus	30
31.	Die Kunst und die Zirkus	31
32.	Die Kunst und die Zirkus	32
33.	Die Kunst und die Zirkus	33
34.	Die Kunst und die Zirkus	34
35.	Die Kunst und die Zirkus	35
36.	Die Kunst und die Zirkus	36
37.	Die Kunst und die Zirkus	37
38.	Die Kunst und die Zirkus	38
39.	Die Kunst und die Zirkus	39
40.	Die Kunst und die Zirkus	40
41.	Die Kunst und die Zirkus	41
42.	Die Kunst und die Zirkus	42
43.	Die Kunst und die Zirkus	43
44.	Die Kunst und die Zirkus	44
45.	Die Kunst und die Zirkus	45
46.	Die Kunst und die Zirkus	46
47.	Die Kunst und die Zirkus	47
48.	Die Kunst und die Zirkus	48
49.	Die Kunst und die Zirkus	49
50.	Die Kunst und die Zirkus	50
51.	Die Kunst und die Zirkus	51
52.	Die Kunst und die Zirkus	52
53.	Die Kunst und die Zirkus	53
54.	Die Kunst und die Zirkus	54
55.	Die Kunst und die Zirkus	55
56.	Die Kunst und die Zirkus	56
57.	Die Kunst und die Zirkus	57
58.	Die Kunst und die Zirkus	58
59.	Die Kunst und die Zirkus	59
60.	Die Kunst und die Zirkus	60
61.	Die Kunst und die Zirkus	61
62.	Die Kunst und die Zirkus	62
63.	Die Kunst und die Zirkus	63
64.	Die Kunst und die Zirkus	64
65.	Die Kunst und die Zirkus	65
66.	Die Kunst und die Zirkus	66
67.	Die Kunst und die Zirkus	67
68.	Die Kunst und die Zirkus	68
69.	Die Kunst und die Zirkus	69
70.	Die Kunst und die Zirkus	70
71.	Die Kunst und die Zirkus	71
72.	Die Kunst und die Zirkus	72
73.	Die Kunst und die Zirkus	73
74.	Die Kunst und die Zirkus	74
75.	Die Kunst und die Zirkus	75
76.	Die Kunst und die Zirkus	76
77.	Die Kunst und die Zirkus	77
78.	Die Kunst und die Zirkus	78
79.	Die Kunst und die Zirkus	79
80.	Die Kunst und die Zirkus	80
81.	Die Kunst und die Zirkus	81
82.	Die Kunst und die Zirkus	82
83.	Die Kunst und die Zirkus	83
84.	Die Kunst und die Zirkus	84
85.	Die Kunst und die Zirkus	85
86.	Die Kunst und die Zirkus	86
87.	Die Kunst und die Zirkus	87
88.	Die Kunst und die Zirkus	88
89.	Die Kunst und die Zirkus	89
90.	Die Kunst und die Zirkus	90
91.	Die Kunst und die Zirkus	91
92.	Die Kunst und die Zirkus	92
93.	Die Kunst und die Zirkus	93
94.	Die Kunst und die Zirkus	94
95.	Die Kunst und die Zirkus	95
96.	Die Kunst und die Zirkus	96
97.	Die Kunst und die Zirkus	97
98.	Die Kunst und die Zirkus	98
99.	Die Kunst und die Zirkus	99
100.	Die Kunst und die Zirkus	100

MEINEN ELTERN GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Die Biologische Prüfung	2
II.1. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe für biologische Prüfungen der FDI	3
II.2. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe für biologische Prüfungen unter Autian	13
III. Eigene Untersuchungen	17
III.1. Aufgabenstellung	17
III.2. Material	17
III.3. Auswahl der Tiere	18
III.4. Methode	18
III.5. Ergebnisse	20
III.5.1. Klinische Ergebnisse	20
III.5.1.1. Gewicht	20
III.5.1.2. Wundheilung	23
III.5.1.3. Makroskopische Ergebnisse	23
III.5.2. Mikroskopische Ergebnisse	24
III.5.2.1. Beispiele histologischer Schnitte	33
IV. Ergebnisse und Diskussion	41
V. Zusammenfassung	52
VI. Literaturverzeichnis	53

I. EINLEITUNG

Die Verwendung nichtbiologischer Materialien im Körper des Tieres oder des Menschen als Gewebeersatz, Stabilisierungselement oder als Teil einer biologischen Wirkungsgruppe setzt voraus, daß der Fremdkörper oder Fremdstoff keine aggressive oder regressive Reaktion auslöst. Völlige Reaktionsfreiheit wird in Abhängigkeit von dem Verwendungszweck eines Materials nur in seltenen Fällen verlangt. Die Akzeptanz ist sowohl von der Gewebesituation am Implantationsfeld als auch vom physikalisch-chemischen Verhalten des Werkstoffes abhängig. Wird das chemische Verhalten die Gewebeakzeptanz bestimmen, dann ist es ausschlaggebend, ob der Werkstoff chemisch stabil ist oder ob eine chemische Reaktion im Implantatlager abläuft; dabei können auch toxische Substanzen entstehen.

Die vorliegende Untersuchung hat zum Ziel, die Gewebereaktion auf ein Füllungsmaterial in unterschiedlich polymerisiertem Zustand zu beurteilen.

II. DIE BIOLOGISCHE PRÜFUNG

Zahlreiche Autoren und Organisationen wie AUTIAN (2,3), BAUME (4), die FDI (12), HARNDT (14), KLÖTZER (21,23), LANGE LAND (27) und SÖREMARK (46) fordern, daß die bei zahnärztlichen Maßnahmen verwendeten Materialien und Applikationsmethoden aus biologischer Sicht beurteilt werden, um toxische, allergische und tumorgenetische Reaktionen auszuschließen, bevor diese Materialien klinische Verwendung finden. AUTIAN (2) berichtet, daß 1919 vom amerikanischen "National Bureau of Standards" die Anregung gemacht wurde, eine Spezifikation für Amalgame zu entwickeln. Es erschienen zahlreiche Spezifikationen, die heute unter dem Titel "Guide to Dental Materials and Devices" von der American Dental Association herausgegeben werden. Es wurden physikalische, chemische und mechanische Materialprüfungen, nicht jedoch biologische gefordert. 1972 erschien die erste Ausgabe, die biologische Tests vorstellte, unter dem Titel "Recommended Standard Practices for Biological Evaluation of Dental Materials" (1). Seitdem wird weiter an der Entwicklung und Durchsetzung genormter biologischer Prüfungsverfahren gearbeitet. Im folgenden sollen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe unter der FDI (12) und unter AUTIAN (2,3) vorgestellt werden.

II. 1. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe für
biologische Prüfungen der FDI

Im Bericht der FDI (12) wird gefordert, daß alle zahnärztlichen Materialien und Drogen, die bei der zahnärztlichen Behandlung verwendet werden, standardisierten biologischen Prüfungen unterworfen werden.

Die zahnärztlichen Materialien werden in 7 Gruppen eingeteilt:

1. Restaurative Materialien.
2. Materialien, die in der prothetischen Zahnheilkunde Verwendung finden.
3. Endodontische Materialien.
4. Materialien, die in der Parodontologie Verwendung finden.
5. Materialien, die in der Kieferorthopädie Verwendung finden.
6. Materialien, die in der chirurgischen Zahnheilkunde Verwendung finden.
7. Materialien, die bei der zahnärztlichen Prophylaxe Verwendung finden.

Die Notwendigkeit der biologischen Testung stellt sich für:

1. Neue Materialien.
2. Materialien mit substantiellen Änderungen.
3. Materialien mit neuem Anwendungsbereich.
4. Materialien, die offensichtliche Mängel aufweisen.

Zur Durchführung der biologischen Prüfung wird eine bestimmte Materialvorbereitung gefordert.

1. Generell sind Probekörper nach Angaben des Herstellers anzufertigen.
2. Materialien, die bei der klinischen Verwendung in nicht abgebundenem und abgebundenem Zustand vorliegen, müssen in beiden Zustandsformen getestet werden.
3. Zur Testung fester Materialien müssen definierte scheibchenförmige Probekörper und ein Pulver mit definierter Korngröße hergestellt werden.
4. Zur Testung weicher oder gummiartiger Materialien muß eine Suspension des Materials hergestellt werden.

Die biologische Prüfung soll in 3 Stufen erfolgen.

- I. Stufe - "Initial Test"
- II. Stufe - "Secondary Test"
- III. Stufe - "Usage Test"

Jeder Stufe sind bestimmte Tests zugeordnet (Tab.II. 1), die alternativ je nach Verwendungszweck des Testmaterials und Verpflichtungen des Herstellers durchgeführt werden sollen. Die FDI (12) stellt ein Maximum an Prüfungen vor, die im folgenden beschrieben werden.

Tabelle II. 1.

(aus FDI: Recommended standard practices for
biological evaluation of dental materials
International Dental Journal 30 (1980), 145)

Initial tests	Secondary tests	Usage Tests
4.1 Short term systemic toxicity test: oral route	4.11 Subcutaneous implant test	4.14 Oral mucous membrane irritation test
4.2 Acute systemic toxicity test: intravenous route	4.12 Bone implant test	4.15 Pulp and dentin test
4.3 Inhalation toxicity test	4.13 Sensitization test	4.16 Pulp capping and pulpotomy test
4.4 Hemolysis test	4.14 Oral mucous membrane irritation test	4.17 Endodontic usage test
4.5 Ames' mutagenicity test		4.18 Bone implant usage test
4.6 Styles' cell transformation test		
4.7 Dominant lethal test		
4.8 In vitro cytotoxicity test (chromium release)		
4.9 Cytotoxicity test (millipore filter)		
4.10 Tissue culture agar overlay test		

Systemischer Kurzzeit Toxizitätstest (orale Gabe)

20 Ratten wird Testmaterial in der Dosierung 1g/kg Körpergewicht verfüttert. 20 weitere Tiere gelten als Kontrollgruppe. Nach 7 Tagen werden die Tiere geopfert. Das Ergebnis resultiert aus dem Vergleich von Mortalität, klinischen Toxizitätszeichen, Gewichtsveränderungen und histologischen Gewebeveränderungen der hauptsächlichen Organe beider Testgruppen.

Akuter Systemischer Toxizitätstest (intravenöse Gabe)

20 Ratten wird eine einmalige Gabe eines in 0,9 % NaCl gelösten Testmaterials in der Dosierung 5 ml/100 g Körpergewicht intravenös verabreicht. Nach 7 Tagen werden die Tiere geopfert. Das Ergebnis resultiert aus dem Vergleich von Mortalität, klinischen Toxizitätszeichen, Gewichtsveränderungen und histologischen Gewebeveränderungen der hauptsächlichen Organe beider Testgruppen.

Inhalations Toxizitätstest

Der Test wird mit leicht flüchtigen Materialien durchgeführt. Es werden Gruppen von je 6 Mäusen oder je 3 Meerschweinchen maximal 1 Stunde einer bestimmten Gaskonzentration ausgesetzt. Es wird eine LT_{50} ermittelt (die Zeit, die notwendig ist, um 50 % der Tiere zu töten). Nach 7 Tagen werden die Tiere geopfert. Das Ergebnis resultiert aus Mortalität, klinischen Toxizitätszeichen und dem histologischen Befund der Hauptorgane.

Hämolyse Test in vitro

Der Test wird mit Materialien durchgeführt, die in Kontakt mit Knochen und weichem Gewebe stehen sollen. Das Testmaterial wird 60 Minuten lang mit Kaninchenblut zusammengebracht. Als Zeichen für eine hämolytische Aktivität und damit für lösliche toxische Substanzen gilt die Hämoglobinfreisetzung, die photometrisch bestimmt wird.

Ames' Mutationstest

Feste und flüssige Materialien sollen mit diesem Test auf ihre karzinogene Aktivität untersucht werden. Das Testmaterial wird auf Bakterienböden von *Salmonella typhimurium* gebracht, die nur in histidinhaltigen Medien wachsen. Wenn eine Mutation stattfindet, wachsen die Bakterien auch auf histidinfreien Medien. Bei Materialien, die diese Wirkung haben, kann mit 90 % Wahrscheinlichkeit auf das Vorkommen von Mutationen bei Säugetieren geschlossen werden.

Styles' Zell-Transformationstest

Mit diesem Test wird die kanzerogene Aktivität des Testmaterials geprüft. Zellkulturen von verschiedenen Säugetierorganen werden mit Testlösungen in verschiedenen Konzentrationen zusammengebracht. Die Anzahl veränderter Zellkolonien wird mikroskopisch festgestellt. Es wird eine LD_{50} bestimmt. Veränderte Kolonien pro 10^6 überlebenden Kolonien werden als Ergebnis ausgegeben. Ein Anstieg der veränderten Kolonien um mehr als das 2,5-fache im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollzellkultur gilt als positives Ergebnis.

Dominant Letalitätstest

Dieser Test wird zum Nachweis von Mutationen durchgeführt. Das Testmaterial wird männlichen Mäusen injiziert. Die Tiere werden 8 Wochen lang jede Woche zu neuen weiblichen Tieren zur Paarung gebracht. Die weiblichen Tiere werden 13 Tage nach der Befruchtung getötet, und der Uterus auf Absterben des Eies vor oder nach der Implantation untersucht. Es wird so der Zeitpunkt des Fehlers in der Spermatogenese der männlichen Tiere festgehalten und damit der Grad des dominant letalen Effektes oder der Mutation bestimmt.

In vitro Zytotoxizitätstest (Cr.-Freisetzungsmethode)

Es sollen harte, weiche und flüssige Materialien auf ihre Cytotoxizität geprüft werden. Mit radioaktivem Cr markierte Hela-Zellen werden mit frisch ausgehärtetem oder 24 Stunden ausgehärtetem Testmaterial zusammengebracht und bei 37° C bebrütet. Nach 4 und 24 Stunden wird zentrifugiert und im Überstand das freigesetzte Cr bestimmt. Freisetzung von Cr setzt den Zelltod voraus und bestimmt so den Grad der Zytotoxizität des Testmaterials im Vergleich zu einer negativen und positiven Kontrolle.

Zytotoxizitätstest (Methode mit Milliporen Filter)

Es soll mit diesem Test die Zytotoxizität eines festen, abbindenden oder flüssigen Materials geprüft werden. Der Test wird mit Hela-Zellen oder Mäusefibroblasten durchgeführt. Ein Milliporenfilter wird mit Zellen besetzt und mit der Zelleite in das Nährmedium gelegt. Auf die freie

Seite des Filters wird das Testmaterial in definierter Menge und Form aufgebracht. Nach Bebrütung wird eine zytochemische Aktivität der intakten Zellen beobachtet, die das Filterpapier blau färben. An der Kontaktstelle Testmaterial - Filterpapier - Zellen erscheint je nach Toxizität des Materials die Blaufärbung schwächer oder es treten verschieden große ungefärbte Stellen auf, deren Durchmesser auf die Zytotoxizität des Testmaterials schließen läßt.

Gewebekultur Agar Overlay Test

Mit diesem Test wird die akute Zytotoxizität der löslichen Bestandteile des Testmaterials und seiner Einzelkomponenten geprüft. Es werden Zell-Monolayer mit Agar überzogen und mit Vitalfarbstoff rot gefärbt. Das Testmaterial wird auf die Agarschicht aufgebracht. Die Zone der Entfärbung wird nach 24 Stunden mikroskopisch ausgewertet. Der Zellyse geht die Zellentfärbung voraus. Die typische Zonenfolge ist: - normal gefärbte Zellen - entfärbte Zellen - Zellyse. Die Bewertung der Zytotoxizität des Testmaterials erfolgt nach der Größe der entfärbten Zone, die die Löslichkeit und Diffusionsfähigkeit des Materials angibt und dem Anteil der zerstörten Zellen, der die akute Toxizität angibt. Ein Testmaterial gilt als zytotoxisch, wenn nur Zellyse vorliegt.

Subcutaner Implantationstest

Dieser Test prüft die in vivo Toxizität eines Materials. Der Test wird mit 40 Meerschweinchen je 20 pro Beobachtungszeitraum durchgeführt. Das nach Angaben des Herstellers verarbeitete Material wird in Teflonschläuche mit offenen Enden eingebracht. Jedem Tier werden 4 Schläuche subcutan am

Rücken implantiert. Eine grobe Bewertung kann nach 2 Tagen stattfinden, Kurzzeittests dauern 2 Wochen, Langzeittests 12 Wochen. Es werden histologische Präparate hergestellt und die Kontaktzonen Gewebe - Teflonschlauch und Gewebe - Testmaterial verglichen.

Knochenimplantationstest

Es wird die in vivo Toxizität von Materialien getestet, die Kontakt mit Knochengewebe haben sollen. Der Versuch wird mit 40 Meerschweinchen, je 20 pro Beobachtungszeitraum, durchgeführt. Das Testmaterial wird nach Angaben des Herstellers zubereitet und in zylindrische Teflonbehälter gefüllt. An der Mandibel werden 2 Bohrungen vorgenommen, in die die Teflonbehälter mit dem geöffneten Ende zur Spongiosa hin implantiert werden. Bei einem Kurzversuch werden die Tiere nach 4 Wochen, bei einem Langzeitversuch nach 12 Wochen geopfert. Das Lagergewebe wird histologisch ausgewertet.

Sensibilisierungstest

Es wird untersucht, ob das Testmaterial allergische Reaktionen verursacht. Für den Versuch werden 20 Meerschweinchen verwendet, die 2 mal mit dem Testmaterial kontaminiert werden. Zunächst werden 6 intradermale Injektionen des verdünnten, aufgelösten Testmaterials vorgenommen. 2 Wochen später wird ein mit der Lösung getränkter Teststreifen auf die behandelte Hautpartie geklebt. Weitere 2 Wochen später findet die Provokation statt. Auf bisher unbehandelte Haut wird ein mit Testlösung getränkter Streifen geklebt. Die Bewertung der Reaktion erfolgt nach dem Grad der Rötung und Schwellung des betroffenen Hautbezirkes.

Oralmukosa Irritationstest

Das Testmaterial wird in bleibenden Kontakt mit der palatinalen Mundschleimhaut von 25 Meerschweinchen gebracht. Nach 1 Stunde und 24 Stunden wird die Schleimhaut auf makroskopische Veränderungen untersucht. Zusätzlich wird nach 24 Stunden Gewebe entnommen und histologisch ausgewertet.

Pulpa und Dentintest für restaurative Materialien

Es soll die Reaktion der Zahnpulpa und des Dentins überprüft werden. Der Test wird an nichtmenschlichen Primaten durchgeführt. Es werden Klasse V Kavitäten präpariert, von denen jeweils die gleiche Anzahl mit Testmaterial, mit Silikatzement als positivem Kontrollmaterial und mit Zinkoxid - Nelkenöl-paste als negativem Kontrollmaterial gefüllt werden. Es werden 3 Beobachtungszeiträume unterschieden. Ein Kurzzeitraum von 3-5 Tagen, ein mittlerer Zeitraum von 21-30 Tagen und ein Langzeitraum von 90 Tagen. Nach Abschluß des Beobachtungszeitraumes erfolgt die Beurteilung der Füllung klinisch und röntgenologisch. Anschließend werden die Zähne extrahiert und histologisch ausgewertet. Der 3-5 Tage Test und der 21-30 Tage Test zeigen nur die Reaktion auf die Kavitätenpräparation und die Füllmethode. Eine Aussage über die Verträglichkeit des Testmaterials kann nur der 90 Tage Test geben. Im Vergleich mit den beiden kürzeren Tests zeigt er, ob die Reaktion auf das Material selbst sich abschwächt oder verstärkt.

Pulpa Überkappungstest

Mit diesem Test sollen Überkappungsmaterialien geprüft werden. Der Test wird an Zähnen nichtmenschlicher Primaten durchgeführt. Nach Angaben des Herstellers wird das Testmaterial verwendet. Als Kontrollmaterial dient Ca (OH)_2 . Nach verschiedenen Beobachtungszeiträumen, kurz 3-5 Tage, mittel 90 Tage und lang 360 Tage, wird klinisch und röntgenologisch untersucht und anschließend eine histologische Auswertung der Zähne vorgenommen. Wenn eine entzündungsfreie Pulpa mit übermäßiger Kalzifizierung vorliegt, hat eine erfolgreiche Heilung stattgefunden.

Endodontischer Test

Mit diesem Test sollen Wurzelfüllmaterialien getestet werden. Der Test wird an den Zähnen nichtmenschlicher Primaten durchgeführt. Als Kontrollmaterial dient Guttapercha mit Chloropercha. Nach zwei verschiedenen langen Beobachtungszeiträumen von 180 Tagen und 2 Jahren wird das Ergebnis histologisch festgestellt. Ein als erfolgreich getestetes Material sollte sich in seiner Reaktion nicht vom Kontrollmaterial unterscheiden.

II. 2. Ergebnisse der Arbeitsgruppe für biologische Prüfungen unter AUTIAN (2,3)

Nach AUTIAN (2) soll die Interaktion eines zahnärztlichen Materials mit einem spezifischen Gewebe an der Kontaktstelle beobachtet werden. Bei Vernachlässigung der Faktoren Verletzung des Gewebes bei der Testdurchführung und rauhe Oberfläche des Materials, muß die biologische Antwort von der Migration eines oder mehrerer Bestandteile des Materials in das umgebende Gewebe herrühren. AUTIAN (2) wie auch LOOMIS (33) gründen die Forderung nach biologischen Prüfungen auf das Vorhandensein von widrigen oder ungünstigen Wirkungen von chemischen und physikalischen Vorgängen auf biologische Systeme, die als Lehre von der Toxikologie bezeichnet werden. Es sollen Prüfungen stattfinden, um diese ungünstigen Wirkungen zu erkennen.

1. Test zur Feststellung der akuten Toxizität
2. Test zur Feststellung der subakuten Toxizität
3. Test zur Feststellung der chronischen Toxizität
4. Test zur Feststellung allergischer Effekte
5. Test zur Feststellung von Effekten auf die Fertilität
6. Test zur Feststellung teratogenetischer Effekte
7. Test zur Feststellung karzinogener Effekte
8. Test zur Feststellung mutagener Effekte

Zur Feststellung der toxischen Wirkungen zahnärztlicher Materialien sollen diese auf 3 Stufen getestet werden. Die Tests der Stufe I prüfen das Material und seine Bestandteile an *in vitro* Systemen und Tieren. Es sollen die akute Toxizität

sowie die mutagene und karzinogene Aktivität festgestellt werden.

Auf der Stufe II wird das Material am Tier in der Weise getestet wie es auch am Menschen verwendet werden soll.

Die Stufe III beinhaltet klinische Tests am Menschen.

AUTIAN (3) gibt ein Schema zur biologischen Prüfung an. In einem "primary acute toxicity screening program", das als Teil der Stufe I Testungen anzusehen ist, werden folgende Tests durchgeführt:

A Tests mit dem Gesamtmaterial

1. Zellkultur
2. Kaninchen Muskelimplantat
3. Hämolyse (Kaninchenblut)
4. Sensibilisierung (Meerschweinchen)

B Tests mit Extrakten

1. Zellkultur
2. Intrakutane Injektion (Kaninchen)
3. Systemische Toxizität (Mäuse)
4. Zellwachstumshemmung in wässrigem Extrakt

Durch diese Tests soll die biologische Aktivität der Materialbestandteile quantitativ festgestellt werden. Die Ergebnisse lassen keine definitiven Schlüsse zu, lassen sich also nicht auf die klinische Situation übertragen. Je nach beabsichtigtem Gebrauch müssen weitere Tests, die unter Stufe I oder II fallen, durchgeführt werden. AUTIAN erzielt aus den Testergebnissen des "primary acute toxicity screening program" den "Cumulative Toxicity Index" (CTI). Der CTI gibt eine Schätzung der potentiellen toxischen Verantwortlichkeit des Biomaterials an.

Bei der Durchführung seiner Versuche schließt sich AUTIAN den Vorstellungen anderer Autoren an. Der Tissue Culture - Agar- Overlay Test wird nach GUESS (13) durchgeführt. Die Implantation in den Kaninchenmuskel ist eine Modifikation des Vorgehens, das in der USP XIX (52) beschrieben ist. Entwickelt wurde die Methode von LAWRENCE (30). Der Hämolyseversuch wird ebenfalls nach USP Vorschrift durchgeführt. Der Sensibilisierungstest wird nach der Methode von MAGNUSSON und KLINGMAN (34) durchgeführt. Die Versuche zur Testung der Materialkomponenten schließen sich den Vorstellungen der USP XVIII (51) an.

AUTIAN bringt also eine Zielsetzung - Überprüfung der Toxizität in ihren verschiedenen Wirkungen - und ein Testprogramm - Testung auf verschiedenen Stufen - schließt sich jedoch in der Testdurchführung anderen Autoren an.

II. 3. Pathologische Grundlagen

Da die vorliegende Untersuchung sich mit der Implantation eines zahnärztlichen Materials befaßt, soll die pathologische Grundlage hierzu erläutert werden.

Die Implantation eines körperfremden Stoffes löst nach EDER (11), SCHAUTZ (43), COLEMAN (8) und WELKER (57) eine Reaktion des umgebenden Gewebes aus. Diese Reaktion wird von SCHAUTZ (43) als proliferativ-entzündliche Abwehrreaktion des Gefäßbindegewebes bezeichnet. Nach COLEMAN (8) müssen bei der Fremdkörperreaktion verschiedene Faktoren beachtet werden. Die erste Reaktion auf die Implantation ist als Antwort auf das Gewebetrauma eine akute Entzündung. Es treten polymorphonukleäre Leukozyten und später Fibroblasten auf. Bei längerer Verweildauer des Fremdkörpers geht die Reaktion in eine chronische Entzündung über. Es treten zahlreiche Makrophagen und Lymphozyten sowie wenige Granulozyten und Monozyten auf. Da der Fremdkörper

meist zu groß ist, um von den Makrophagen phagozytiert zu werden, bilden diese multinucleäre Riesenzellen. Weiter bildet sich ein Granulationsgewebe aus Fibroblasten und Angioblasten, das den Fremdkörper als dichte Membran umschließt. Nach fibröser Umscheidung wird die Reaktion als Fremdkörpergranulom bezeichnet. (Abb. II.3.1)

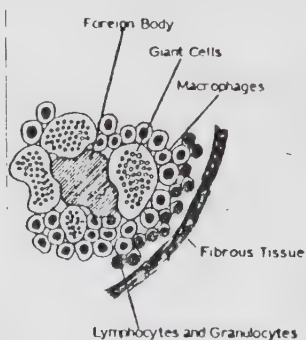


Abb. II.3.1 aus COLEMAN, D.L. et al., The Foreign Body Reaction : A Chronic Inflammatory Response Bbmed. Mater. Res. 8 (1974), 199-211.

Da Fremdkörper selten inert sind, müssen nach TURNER (55), KAMINSKI (22) und DAVILA (10) bei der Gewebereaktion ebenso chemische, mechanische und geometrische Faktoren berücksichtigt werden, die verschiedene Ausprägungs- und Stärkegrade der Fremdkörperreaktion verursachen.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

III. 1. Aufgabenstellung

Ziel der folgenden Implantationsstudie ist es, die Gewebeverträglichkeit des Kunststofffüllungsmaterials Durafill (KULZER) in polymerisiertem und nicht polymerisiertem Zustand bei der Ratte zu testen. Der Versuch gehört zu den Testungen der Stufe I nach Autian.

III. 2. Material

Nach RIETHE (39) und SCHWICKERATH (45) können die Kunststofffüllungsmaterialien entsprechend ihrer Entwicklung eingeteilt werden.

1. Autopolymerisate

Ausgangsprodukt der Autopolymerisate ist Polymethylmethacrylat (PMMA).

2. Composites

Compositematerialien bestehen aus 2 Komponenten:

- aus einer organischen Matrix auf PMMA Basis oder auf Bowen Basis
- und aus anorganischen Füllkörpern

3. Mikrogefüllte Kunststoffe

Bei den mikrogefüllten Kunststoffen bestehen sowohl die Matrix als auch die Füllstoffe aus organischen Vernetzern, die als Verdichtungsmittel pyrolytische Kieselsäure (Aerosil) mit einer Korngröße von 0,5 - 40 nm enthalten. Der wesentliche Vorteil dieser neuen Kunststoffe liegt in ihrer Hochglanzpolierbarkeit.

Das verwendete Kunststofffüllungsmaterial Durafill (KULZER) ist ein lichthärtendes Einkomponenten-composite auf mikrogefüllter Basis. Die anorganische Komponente von Mikrofill besteht aus pyrogenem Siliciumdioxid (Si O_2) 50,5 Gew %. Die organische Komponente besteht aus hochmolekularen mehrfunktionellen Methacrylsäureestern nach Art des Bowen Monomers (48,5 Gew %). Durafill wird durch sichtbares Licht (Wellenlängenbereich 400 - 500 nm) meist einer Wolfram - Halogen - Lampe ausgehärtet.

III. 3. Auswahl der Tiere

Für die Durchführung der Versuche wurden 28 Albino-Ratten vom Typ Osborne - Mendel der XXIII Generation, die in der Zahn- Mund- und Kieferklinik der Universität Mainz in Inzucht gezüchtet worden sind, verwendet. Das Alter der Tiere betrug 8 Monate. Es wurden 14 männliche und 14 weibliche Tiere verwendet. Das Gewicht der Tiere lag zu Beginn des Versuches zwischen 456 g und 246 g. Alle Tiere waren gesund und zeigten normales Verhalten. Sie lebten vor und während des Versuches in Einzelkäfigen. Ihr Futter bestand aus Altromin und Leitungswasser ad libitum.

III. 4. Methode

Für die Versuche wurden polymerisierte und nicht polymerisierte Probekörper der Größe 2 x 1 mm hergestellt. Die polymerisierten Probekörper wurden nach Angabe des Herstellers ausgehärtet. Die nicht polymerisierten Probekörper wurden unmittelbar

vor ihrer Verwendung aus der lichtschützenden Verpackung entnommen und sofort in das Gewebe eingebracht.

Die Behandlung erfolgte in Vollnarkose mit Evipan-Natrium. Die Tiere wurden am Rücken vorrasiert, anschließend wurden die Haare mit Enthaarungscreme ganz entfernt. Beiderseits der Wirbelsäule wurde ein parallel dazu verlaufender 0,5 cm langer Hautschnitt angelegt. Die darunterliegenden Haut- und Muskelfaszien wurden durchtrennt und untertunnelt. Anschließend wurde rechts der polymerisierte und links der nicht polymerisierte Probekörper in die paravertebrale Muskulatur implantiert. (siehe Abb. III.1.)

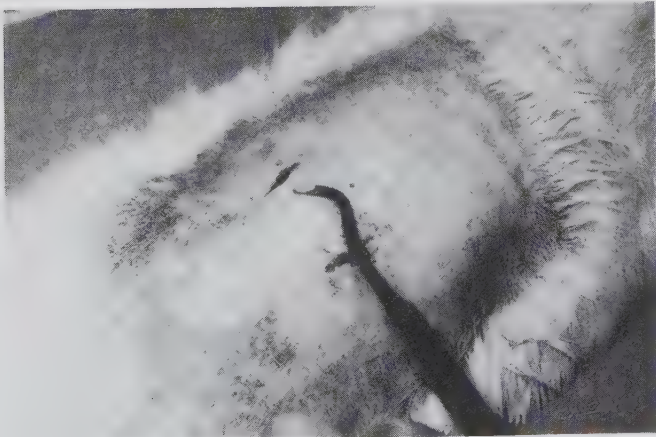


Abb. III. 1.

Die Wundränder wurden mit 2 Knopfnähten geschlossen. 14 Tiere lebten nach der Operation 28 Tage. Von den restlichen 14 Tieren wurde im Abstand von 2 Tagen je 1 Tier mit CO_2 getötet.

Es wurde jeweils die rechte und linke Rückenhälfte entnommen, in Formalin (1:10) fixiert und in Methylmethacrylat eingebettet. Daraus gefertigte Schnitte wurden mit Paragon gefärbt. Exemplarisch wurden einige Präparate in der üblichen Paraplast-einbettung hergestellt und mit Hämalun - Eosin gefärbt.

III. 5. Ergebnisse

III. 5. 1. Klinische Ergebnisse

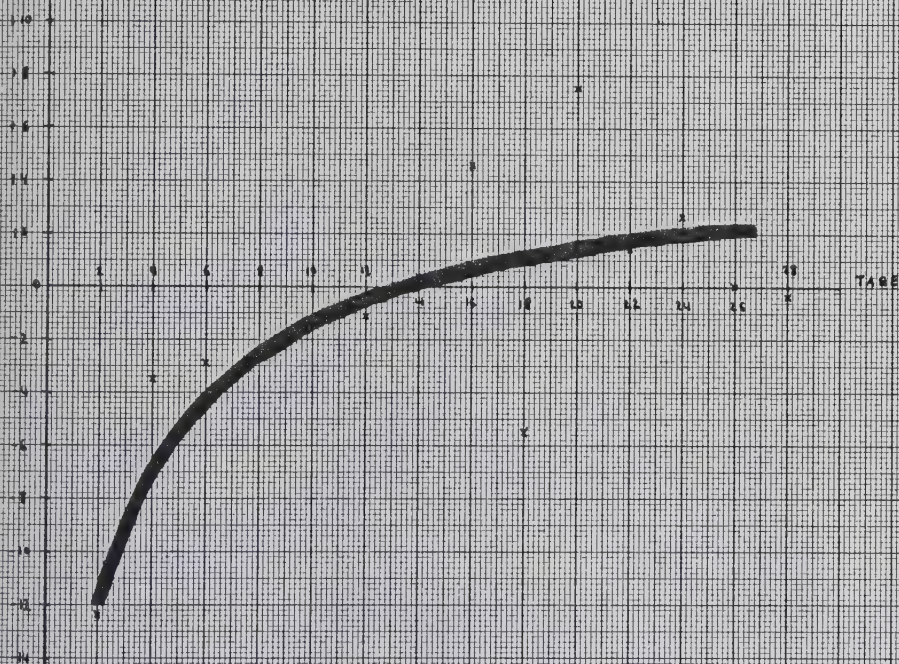
Alle Tiere verhielten sich während des Versuches unauffällig.

III. 5. 1. 1. Gewicht

Das Gewicht jedes Tieres wurde bei Versuchsanfang und Versuchsende festgestellt. Hierbei zeigte sich, daß das Operationstrauma eine deutliche Gewichtsverminderung verursachte. Nach 2 Tagen Versuchsdauer war ein Gewichtsverlust von - 12,4 % festzustellen. Nach 14 Tagen Versuchsdauer trat eine Gewichtsveränderung von + 0,4 % auf. Bei den Tieren 21 bis 28 mit Laufzeiten von 14 bis 28 Tagen trat eine mittlere Gewichtsveränderung von + 1,4 % auf. Das entspricht den Werten der Tiere 1 bis 14. Hier trat bei einer Versuchslaufzeit von 28 Tagen eine mittlere Gewichtsveränderung von + 1,3 % auf. Die Gewichtsverminderung durch das Operationstrauma wurde nach 14 Tagen überwunden. Anschließend wurde das Gewicht durch die Implantation von Durafill nicht verändert.

Abb. III.2. gibt die prozentuale Gewichtsveränderung der Tiere 15 bis 28 bei Versuchsende während der Versuchslaufzeiten von 2 bis 28 Tagen wieder.

Gewicht - Abweichung in % bezogen auf das Anfangsgewicht



Wertetabelle zu Abb. III. 2.

X - Zeit in Tagen

Y - Gewicht - Abweichung in % vom Anfangsgewicht

X	Y
2	- 12,4
4	- 3,5
6	- 2,9
8	- 2,7
10	- 1,5
12	- 1,1
14	+ 0,35
16	+ 4,6
18	- 5,6
20	+ 7,5
22	+ 1,4
24	+ 2,6
26	0
28	- 0,4

III. 5. 1. 2. Wundheilung

Bei allen Tieren verlief die Wundheilung zufriedenstellend. Auf der rechten und linken Rückenhälfte erfolgte bei allen Tieren eine reizlose Wundheilung. Links wurde bei 1 Tier, rechts bei 5 Tieren nach Verlust der Naht eine sekundäre Heilung beobachtet. Bei 6 Tieren trat am rechten und linken Implantatlager eine leichte Schwellung während der ersten 8 Tage auf.

III. 5. 1. 3. Makroskopische Ergebnisse

Nach Angaben von LAWRENCE (30) und KLÖTZER (23) wurde die makroskopische Befundung der Implantatlager nach folgenden Kriterien durchgeführt.

1. reizlose Einheilung des Implantates
2. leukozytärer Hof oder Hämorrhagie um das Implantat
3. Abszedierung

Bei 28 Präparaten der linken Rückenhälfte (nicht polymerisierter Probekörper) waren 2 Implantate nicht auffindbar, 15 Implantate wurden subcutan gefunden, 11 intramuskulär. Alle Implantatlager zeigten ein reizloses Aussehen. Bei 2 Implantaten war eine geringe Blutung ins Gewebe sichtbar.

Bei 28 Präparaten der rechten Rückenhälfte (polymerisierter Probekörper) waren 4 Implantate nicht auffindbar. Je 12 Implantate wurden subcutan und intramuskulär gefunden. Alle Implantatlager zeigten ein reizloses Aussehen.

III. 5. 2. Mikroskopische Ergebnisse

Die mikroskopische Beurteilung der Implantatlager bezog sich auf:

1. Das Auftreten von zellulär - entzündlichen Prozessen (qualitativ und quantitativ)
2. Stärke und Reifegrad der den Probekörper umgebenden Gewebehülle, die mikroskopisch vermessen wurde.

Im folgenden sind die Einzelbefunde aufgeführt. Der Befund mit der Tiernummer, der Versuchslaufzeit in Tagen und dem mikroskopischen Befund der linken und rechten Seite ist unterteilt in:

1. Lage des Implantates
2. Durchmesser der Wandstärke der Hülle
3. Beschreibung des mikroskopischen Befundes.

Als Abkürzungen wurden verwendet:

BG	für Bindegewebe
Tun. musc.	für Tunica muscularis
Ly	für Lymphozyten
Pl	für Plasmazellen
Leu	für Leukozyten
Pk	für Probekörper

Tier Nr.	Lauf zeit	Mikroskopischer Befund linke Seite	Mikroskopischer Befund rechte Seite
1	28	nicht auswertbar	nicht auswertbar
2	28	1. unter Tun. musc. 2. 20 - 80 μ m 3. Innenfläche relativ glatt, dünne Lage bestehend aus überwiegend straffem BG, breite Lage als Polster aus teilweise unreifem BG, durch- setzt mit Ly und Pl, starke Vaskularisation	1. unter Tun. musc. 2. 40 - 80 μ m 3. Innenfläche mäßig glatt, überwiegend straffes BG, lumenwärts Ly-Beteiligung
3	28	1. innerhalb Tun. musc. 2. 30 - 150 μ m 3. innen überwiegend straffes BG, mäßige Beteiligung von Leu, Ly und Pl, außen Polster aus lockerem BG mit zahlreichen Gefäßen	1. innerhalb Tun. musc. 2. 50 μ m 3. innen mäßig glatt straffes BG mit vereinzelt Ly.
4	28	1. teilweise in Tun. musc. 2. 30 - 130 μ m 3. innen straffes BG mit lumenseitiger Infiltration von Ly, Leu, Pl, außen Polsterbereich von ca. 100 μ m, starke ent- zündliche Infiltration und Vaskularisierung	1. teilweise in Tun. musc. 2. 20 - 40 μ m 3. Hülle ist nur zu etwa 50 % erhalten, straffes BG mit wenig Ly.
5	28	1. unter Tun. musc. 2. 40 - 80 μ m 3. Innenfläche glatt, straffes BG, außen Polster, vaskularisiert und ent- zündlich infiltriert	1. unter Tun. musc. 2. ca. 50 μ m 3. straffes BG neben nicht ausgereiftem BG, kaum entzündliche Infiltration

Tierlauf Nr.zeit	Mikroskopischer Befund linke Seite	Mikroskopischer Befund rechte Seite
6 28	1. in Tun. musc. 2. 130 - 200 μm 3. lumenwärtige Oberfläche unregelmäßig rauh, fast geschlossen von Entzündungszellen bedeckt, daran anschließend Innenschicht mit unreifen Fibrocyten und Entzündungszellen (Ly, Leu, Pl), Außenschicht mit reiferen, straffen Fibrocyten und Mastzellen	1. unter Tun. musc. 2. 40 - 80 μm, lokal 100 μm 3. straffes BG mit Makrophagen als Innenauflage, also kein glatter Abschluß, in der Hülle wenige Ly, weiter außen Mantel aus entzündlicher Reaktion, Ly, Pl, Mastzellen, Vaskularisation
7 28	1. beide Implantate sind auf der rechten Seite und liegen im Abstand von 2 mm unter Tun. musc. 2. 200 - 500 μm 3. Hülle besteht aus stark entzündlich infiltriertem Granulationsgewebe, kein Innenabschluß, da Bedeckung aus Ly und Pl	2. 60 - 180 μm 3. hauptsächlich straffes BG, schwach entzündlich infiltriert, kein durchgehender Innenabschluß, außen Mastzellen
8 28	1. unter Tun. musc. 2. 65 - 100 μm 3. Wand besteht weitgehend aus straffem BG, nach innen aufgelockert durch Fibroblasten, Entzündungszellen und Makrophagen, Innenfläche nur teilweise glatt, nach außen Polster aus lockerem BG mit Gefäßen und Pl.	Implantat nicht auffindbar

Tierlauf Nr.zeit	Mikroskopischer Befund linke Seite	Mikroskopischer Befund rechte Seite
9 28	1. in Tun. musc. 2. 80 - 160 μm 3. unterschiedlich reifes nicht straffes BG, teilweise Granulationsgewebe, stark durchsetzt mit Ly und Pl, wenig Leu.	1. in Tun. musc. 2. 50 - 120 μm 3. Innenoberfläche glatt bis aufgelockert, überwiegend straffes BG, nur lokal vermehrt Ly, Pl und Gefäße.
10 28	1. unter Tun. musc. 2. nur teilweise auswertbar, 90 - 140 μm 3. überwiegend lockeres selten straffes BG, durchsetzt mit Ly, Leu, Pl, Oberfläche aufgelockert	1. unter Tun. musc. 2. 40 - 65 μm 3. direkter Schluß zum Pk, Innenoberfläche glatt bis locker, daran anschließend teils straffes teils lockeres BG durchsetzt mit Ly, selten Leu und Pl, außen lockeres vaskularisiertes BG.
11 28	1. in Tun. musc. 2. 40 - 60 μm 3. Innenoberfläche glatt, innen überwiegend straffes BG, nur lokal Ly-Infiltration außen lockeres BG mit Gefäßen und Entzündungszellen	1. in Tun. musc. 2. 30 - 40 μm 3. Innenoberfläche glatt, direkter Anschluß zum Pk, innen glattes BG mit schwacher Ly-Infiltration, außen lockeres, gefäßreiches BG.
12 28	1. unter Tun. musc. 2. ca. 130 μm 3. Innenoberfläche glatt, teilweise aus Makrophagen bestehend, anschließend BG teils glatt, häufig aufgelockert, überwiegend stark infiltriert mit Ly, Leu, Pl	1. in Tun. musc. 2. 40 - 80 μm 3. Innenoberfläche aufgelockert, direkter Anschluß an Pk, innen lockeres nur teilweise straffes BG, mäßige teils herdförmige stärkere Infiltration von Ly, Leu, Pl.

Tier Nr.	Lauf zeit	Mikroskopischer Befund linke Seite	Mikroskopischer Befund rechte Seite
13	28	1. in Tun. musc. 2. 25 - 40 μ m 3. Innenoberfläche gewellt, direkter Anschluß an Pk, teils straffes teils lockeres BG, teilweise Granulations- gewebe, mäßig starke In- filtration von Ly, Leu, Pl.	1. in Tun. musc. 2. 25 - 65 μ m 3. Anschluß zum Pk unvoll- ständig, innen straffes BG mit ver- einzelt Ly und Pl, außen gefäßreiches BG mit Entzündungszellen.
14	28	1. in Tun. musc. 2. 65 - 130 μ m 3. Innenoberfläche glatt bis locker, straffes und lockeres BG, lokal stark chronisch entzündlich infiltriert mit Ly, Leu, Pl und Makrophagen, Hämosiderinablagerung	1. in Tun. musc. 2. 40 - 130 μ m 3. Innenoberfläche aufgelockert, direkter Anschluß zum Pk, Überwiegend lockeres BG mit hauptsächlich stärkerer Infiltration von Ly, Leu und Pl
15	2	1. in Subcutis 2. ca. 130 μ m 3. Makrophagen +++ Histiozyten ++ Ly + Pl +	1. keine Implantatstelle komplett erhalten 2. keine Wandstärke meßbar 3. minimal umschriebene entzündliche Reaktion Makrophagen ++ Pl + Leu + Ly ++ Erythrozyten Fibrin

Tierlauf Nr.zeit	Mikroskopischer Befund linke Seite	Mikroskopischer Befund rechte Seite
16 4	1. unter Tun. musc. 2. Wand 60 - 130 μm inklusive Reaktionsfeld bis 450 μm 3. innen seröse Hülle mit Leu, anschließend außen haupt- sächlich Histiozyten +++, Fibroblasten, Ly +++, Leu+++, Pl +++, deutliche Kapillarsprossung .	1. unter Tun. musc. 2. ca. 80 μm 3. Innenlamelle (10 - 20 μ) ist eine monocytäre Lamelle aus Leu in seröser Hülle, zum Pk kein glatter Abschluß, Außenlamelle als Reaktions- feld 60 μ, nach peripher nicht abgegrenzt, haupt- sächlich Fibroblasten mit entzündlichen Herden, teils Pl.
17 6	1. unter Tun. musc. 2. ca. 130 μm 3. innen dünne Sekretschicht, glatter Abschluß zum Pk-Lumen, selten Ly und Leu, sonst Fibroblasten, lokal Histio- zyten.	1. teilweise in Tun. musc. 2. zweiphasige Hülle 3. Innenlamelle 20 - 40 μm außen als Polster 130 - 200 μm, stark infiltriert von Histiozyten und Fibro- blasten, mehr Ly, Leu und Pl als links.
18 8	1. nicht definiert 2. 130 - 150 μm 3. innen glatt, serös durch- tränkt, anschließend lockeres BG, teils Granulationsgewebe, un- reifes Polster mit Histiozyten, Ly, Leu, Pl.	1. unter Tun. musc. 2. 100 - 200 μm 3. Innenlamelle aufgefasert, Histiozyten, außen unreifes BG, viele Histiozyten und Pl, wenige Entzündungszellen, deutliche Kapillarisierung, zum Teil auch straffes BG.

Tier Nr.	Lauf zeit	Mikroskopischer Befund linke Seite	Mikroskopischer Befund rechte Seite
19	10	Implantat nicht auffindbar	1. unter Tun. musc. 2. 80 - 250 μm 3. Innenlamelle locker, kein glatter Aufbau, seröse Reste, Histiozyten, außen stärkere BGhülle, Histiozyten, Ly, Leu, starke Kapillarisation
20	12	1. innerhalb tiefer Muskulatur 2. Hülle zweiphasig 60 - 130 μm 3. Innenlamelle aufgefasert, unreifes BG, sehr zellreich, zum Teil seröse Durchtränkung, stark vaskularisiert, Histiozyten, Außenlamelle Fibrozyten, vermehrt Ly.	1. unter Tun. musc. 2. Hülle zweiphasig 40 - 160 μm 3. innen einzellige aufgefaserte Schicht, außen straffes BG mit Fibroblasten, Fibrocyten, Ly, Leu, Histiozyten und Pl.
21	14	1. unter Tun. musc. 2. 100 - 130 μm 3. Innenoberfläche rau, stellenweise enger Kontakt zum Pk, teilweise hämorrhagisch infiltriert, anschließend Fibroblasten, Ly, Leu, Histiozyten, außen straffes BG, Vaskularisierung	1. in Tun. musc. 2. 30 - 100 μm 3. Innenoberfläche rau, Fibroblasten und Ly, anschließend Histiozyten, wenige Ly, Leu und Fibrozyten, polsterartige Außenschicht, teilweise straffes BG, teilweise Granulationsgewebe mit hohem Anteil an Interzellularsubstanz

Tierlauf Nr.zeit	Mikroskopischer Befund linke Seite	Mikroskopischer Befund rechte Seite
22 16	1. unter Tun. musc. 2. 50 - 80 μm 3. Innenoberfläche liegt direkt am Pk und ist teilweise papillär hineingewachsen, anschließend Histiozyten und Fibroblasten, außen straffes BG.	1. in tiefer Muskulatur 2. 30 - 60 μm 3. Innenoberfläche glatt, selten aufgefasert, an wenigen Stellen Histiozyten, Fibrozyten und Entzündungszellen, sonst straffes BG.
23 18	1. weit unter Tun. musc. 2. 60 - 150 μm am Polster 250 μm 3. Innenoberfläche überwiegend glatt, anschließend lockeres BG als Polster mit zahlreichen Gefäßen, außen straffes BG, lokal Vaskularisation, Ly, Leu und Histiozyten.	1. in Tun. musc. 2. 30 - 60 μm 3. innen straffes BG mit wenig Histiozyten und Ly, außen lockeres BG, Kapillarisation und mehr Histiozyten.
24 20	1. in tiefer Muskulatur 2. 40 - 100 μm 3. innen glatt, sehr zellreich, durchsetzt mit Leu und Ly, außen straffes BG, ebenfalls mit Entzündungszellen.	Implantat nicht auffindbar
25 22	1. in tiefer Muskulatur 2. 30 - 70 μm 3. teils straffes, teils lockeres BG mit mäßiger Beteiligung von Entzündungszellen	Implantat nicht auffindbar

Tier	Lauf Nr.zeit	Mikroskopischer Befund linke Seite	Mikroskopischer Befund rechte Seite
26	24	1. unter Tun. musc, 2. 130 - 150 μ m 3. innen mäßig glatt, anschließend straffes und lockeres BG im Wechsel, unterschiedlich starke entzündliche Reaktion, starke Kapillarisierung.	Implantat nicht auffindbar
27	26	Implantat nicht auffindbar	1. in tiefer Muskulatur 2. 40 - 60 μ m 3. Innenfläche aufgefasert, überwiegend lockeres BG, häufig Entzündungszellen.
28	28	Implantat nicht auffindbar	nicht beurteilbar

III. 5. 2. 1. Beispiele histologischer Schnitte

Abb. III. 3.

Tier Nr. 2 re

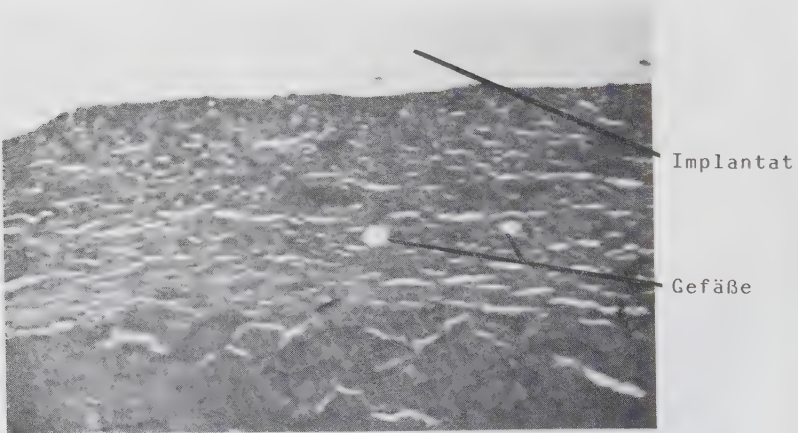
Vergrößerung 25-fach



mäßig glatte Innenfläche,
straffes BG mit Lymphozyten

Abb. III. 4.

Tier Nr. 5 li, Vergrößerung 25-fach



Glatte Innenfläche mit
straffem BG. Entzündlich
infiltriertes und vaskula-
risiertes Außenpolster.

Abb. III. 5.

Tier Nr. 5 re;

Vergrößerung 10-fach



Implantat

Innenfläche glatt mit
straffem BG, lockere
Außenhülle

Abb. III. 6 .

Tier Nr. 6 re

Vergrößerung 25-fach



Innenschicht straffes BG mit
Makrophagenauflage; entzündlich
infiltriertes und vaskularisiertes
Außenpolster.

Abb. III. 7.

Tier Nr. 16 re

Vergrößerung 10-fach

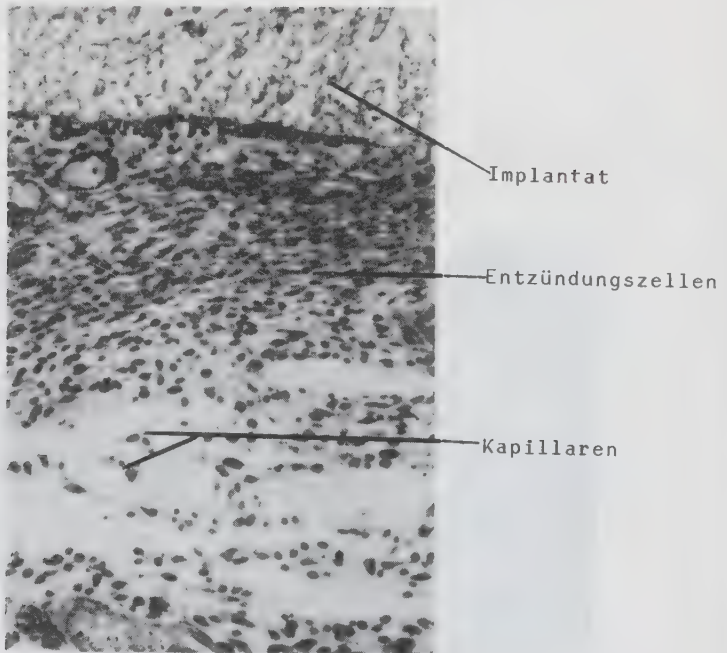


Aufgefaserte Innenlamelle,
Lymphozyten- und Leuko-
zytenbeteiligung.

Abb. III. 8.

Tier Nr. 16 li

Vergrößerung 10-fach



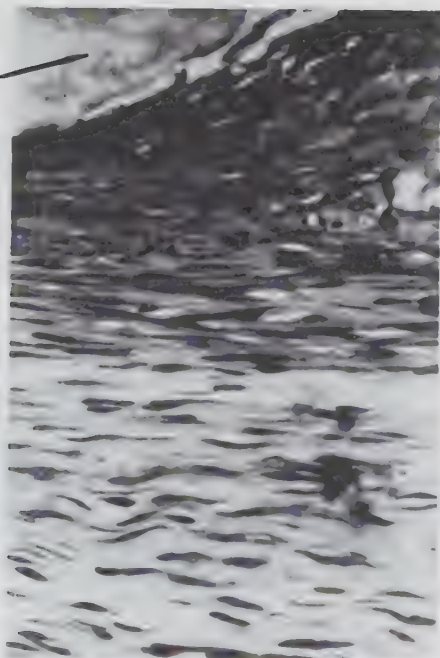
starke Beteiligung von
Entzündungszellen,
außen Kapillarsprossung

Abb. III. 9.

Hier Nr. 22 re

Vergrößerung 25-fach

Implantat

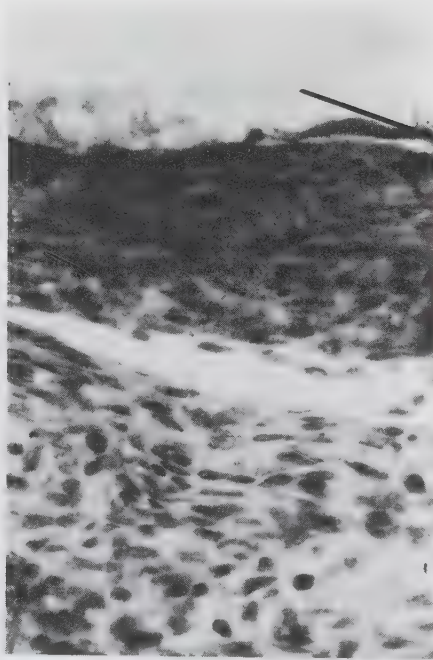


glatte Innenoberfläche,
straffes BG

Abb. III. 10.

Tier Nr. 22 li

Vergrößerung 25-fach



Implantat

Innenoberfläche hat direkten
Kontakt zum Implantat, straffes BG
mit wenig Entzündungszellen

IV. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

In 56 Gewebeproben konnten 47 Lager der Probekörper vollständig oder teilweise gefunden werden. Alle Probekörper waren von einer zellulären Hülle umgeben, die sich in seltenen Fällen in das peripher angrenzende Muskelgewebe ausdehnte. Die Probekörperumhüllung enthielt in den ersten Tagen eiweißreiches Exsudat mit eingelagerten zellulär entzündlichen, vorwiegend histiozytären Elementen. Darauf folgte zeitlich eine fibroblastische und später eine fibrozytäre Reaktion, deren Ausdehnung in Tabelle IV. 1. dargestellt ist.

Bei den nicht auspolymerisierten Probekörpern deuten die ausgemessenen Gewebehüllen auf eine gering stärkere Reaktion unter starker Makrophagenbeteiligung mit Übergang zur fibroblastisch-fibrozytären Ausreifung hin. Diese Reaktion unterscheidet sich weniger qualitativ als vielmehr quantitativ von jener, die um auspolymerisierte Probekörper auftritt.

Die Unterschiede zwischen den Reaktionen werden zum Versuchsende zum 28. Tag postoperativ minimal. Diese Angleichung kann als verzögerte Anpassung des Gewebes an nicht polymerisierte Fremdkörper angesehen werden. Die Ursache ist in toxisch wirkenden Verbindungen zu suchen.

Dieser Befund stimmt mit den Beobachtungen von ROGGATZ (41) überein, der bei der Implantation von flüssigem und ausgehärtetem Methacrylat sowohl mechanische Irritation als auch die Entwicklung von Polymerisationswärme und in das Gewebe übertretende toxisch wirkende Monomere dafür verantwortlich macht.

Das Auftreten der Entzündungszellen (Lymphozyten und selten Granulozyten) im umgebenden Weichgewebe und der Zellen des histiozytären Komplexes sind ebenfalls in Tabelle IV. 1. dargestellt. Dabei wurde das subjektiv feststellbare Auftreten von gering (1) über mäßig (2), mittelgradig (3), deutlich (4) bis stark deutlich (5) eingestuft. Die Infiltration des Gewebes außerhalb der sich bildenden Gewebeshülle ist dagegen unterschiedlich in Stärke und Ausdehnung und zeigt nur eine geringgradig stärkere Infiltration um die nicht polymerisierten Probekörper. Die Infiltrationsstärke bleibt auch zum Versuchsende bei einem großen Teil der Versuchstiere in dieser Tendenz erhalten. Es ist zu vermuten, daß die toxische Wirkung des unpolymersierten Probekörpers weit später abklingt als die mechanische und toxische Irritation des polymerisierten Probekörpers. Schon HOFFMANN (18) und SZYSZKOWITZ (49) konnten feststellen, daß die im Monomierzustand bleibenden Teile des Probekörpers resorbiert werden und dadurch eine der Monomermenge proportionale entzündliche Infiltration verursacht wird.

Der Kontakt zwischen dem Gewebe und den Probekörpern ist histologisch nicht in allen Präparaten erkennbar, da die Präparationstechnik durch Schrumpfung des Gewebes eine Lösung eventuell vorhandener fester Kontakte veranlaßt haben kann. Aus den erkennbaren Probekörper - Gewebe Kontakten kann geschlossen werden, daß bis zum 12. Tag p.o. ein Mantel aus Entzündungszellen und histiozytären Elementen den Probekörper direkt umgibt. Die sich daran anschließend bildende Bindegewebshülle hat nach dem 12. Tag nach unvollkommenem Abbau der oft endothelartig angeordneten Entzündungszellen und histiozytären Zellen direkten Kontakt zur Probekörperoberfläche.

Tabelle IV. 1.: Darstellung der zellulären Reaktion des Implantatlagers

Probe- entnahme	A. Zellulär entzündliche Reaktion Stärke 1 $\longrightarrow$ 5 ansteigend	
	nicht ausgehärtet	ausgehärtet
2	1	2
3	2	1
4	5	1
5	4	2
6	4	4
7	5	3
9	4	3
10	4	3
11	3	2
12	5	3
13	5	2
14	4	3
16	4	3
17	2	3
18	3	1
20	3	2
21	3	2
22	2	1
23	1	1
Mittelwert	3,3	2,2

Tabelle IV. 1.: Darstellung der zellulären Reaktion des Implantatlagers

Proben- entnahme	B. Entwicklung der Bindegewebshülle in um	
	nicht ausgehärtet	ausgehärtet
2	50	60
3	90	50
4	130	30
5	60	50
6	165	70
7	350	120
9	120	85
10	115	52,5
11	50	35
12	130	60
13	32,5	45
14	97,5	85
16	255	80
17	130	110
18	140	150
20	95	100
21	115	65
22	75	45
23	155	45
Mittelwert	124	70,4

Die innere Oberfläche der Gewebeshülle paßt sich dem Probekörper an. Sie verläuft streckenweise endothelartig glatt, bildet also ein Pseudoendothel, und dringt an anderen Stellen in Lakunen des Probekörpers ein. Eine unterschiedlich starke Vaskularisierung ist beginnend mit dem 4. Tag p.o. bei beiden Probekörpertypen festzustellen; anfangs innerhalb der entstehenden Bindegewebshülle, später überwiegend an ihrer peripheren Grenze zum umgebenden Bindegewebe.

Die anfangs fibrinöse, dann fibroblastische Umhüllung zeigt um polymerisierte Probekörper früher eine Ausreifung zum straffen Bindegewebe, das vom 18. Tag p.o. zellarm beide Probekörpertypen umgibt. Dies weist auf eine geringe Toxizität hin.

Aus den vorliegenden Befunden ist zu schließen, daß Probekörper der vorliegenden chemischen Struktur sowohl polymerisiert als auch nicht polymerisiert prinzipiell ohne überschießende entzündliche Reaktion akzeptiert werden. Bei den nicht polymerisierten Implantaten der linken Körperhälfte klingen die reaktiven Prozesse später ab als bei den polymerisierten Implantaten der rechten Körperhälfte. Diese Verzögerung der lokalen Akzeptanz von nicht auspolymerisierten Methacrylaten kann durch den unterschiedlichen Gehalt an einzelnen Komponenten beeinflußt werden. Ein geringer Polymerisationsgrad, der vom Gehalt noch nicht reagierender Monomeren abhängig ist, bewirkt eine toxische Reaktion und eine geringere Stabilität des Implantates.

Die prinzipielle Akzeptanz der Methacrylate, histologisch belegt durch eine nur mäßige Abwehrreaktion, ist von BRALEY (6) berichtet worden. Er macht O-Si-O Bindungen, die in einer in der Natur nicht vorkommenden Form auftreten, für die günstige Gewebetoleranz und den verzögerten Abbau durch Gewebeenzyme verantwortlich. Die chronische Akzeptanz, die von LEININGER (31) untersucht wurde, unterstützt dieses Urteil. Versuche mit markierten Probekörpern ähnlicher chemischer Struktur zeigten, daß im Gegensatz zu anderen Kunststoffen Abbauprodukte der Methacrylate erst nach doppelter Verweildauer im Körper durch ^{14}C im Urin nachweisbar sind.

Im Auftrag der Herstellerfirma Kulzer wurde DURAFILL von den Hazleton Laboratories America (15, 16, 17) in einem Schleimhautirritationstest, einem akuten Toxizitätstest und einer Implantationsstudie getestet.

Bei dem Schleimhautirritationstest wurden polymerisierte Durafill Scheiben in die Wangentaschen von 10 Hamstern eingenäht und 14 Tage belassen. Die makroskopischen und mikroskopischen entzündlichen Veränderungen wurden nicht auf das Testmaterial sondern nur auf das Nahtmaterial und auf das Trauma, verursacht durch den Versuch der Tiere, die Nähte zu entfernen, zurückgeführt.

Bei der akuten Toxizitätsstudie wurde 10 Ratten 14 Tage lang Durafill in einer Dosierung von 1000 mg/kg Körpergewicht verfüttert. Die Tiere zeigten während der Beobachtungszeit normales Verhalten und es gab keinen Todesfall. Eine Untersuchung der inneren Organe ergab keine pathologischen Veränderungen.

Bei der Implantationsstudie wurden bei 2 Kaninchen polymerisierte Durafill Testkörper in die paravertebrale Rückenmuskulatur implantiert. Nach 7 Tagen ergab sich makroskopisch eine leichte Rötung und leichte Kapselbildung. Histologisch wurde eine minimale bis leicht entzündliche Antwort mit einer leichten bis mäßigen Fibroplasie festgestellt. Diese Ergebnisse entsprechen somit den eigenen Untersuchungen.

Andere Autoren berichten von Toxizitätsprüfungen mit Kunststofffüllungsmaterialien, die auf den verschiedenen Stufen der biologischen Testung vorgenommen wurden.

Stufe I

NEUPERT und WELKER (37) testeten die Composite Füllungsmaterialien Cosmic (De Trey) und Estic (Kulzer) im Vergleich zu Silikatzement an Monolayer Kulturen von Fibroblasten und Epithelzellen. Eluate, die unmittelbar nach dem Anmischen von Cosmic und Estic hergestellt wurden, verursachten eine totale Zellyse. Eluate von 24 Stunden ausgehärtetem Material sowie von den einzelnen Bestandteilen zeigten eine schwach lytische Reaktion. Die schädigende Wirkung war geringer als die von Silikatzement. In einem weiteren Test implantierte WELKER (57) 24 Stunden ausgehärtete Probekörper der Composite Materialien Cosmic und Estic subcutan in Rattenrücken. Die histologische Untersuchung ergab nach 1 Woche eine geringe chronisch-granulierende Entzündung, nach 5 Wochen ein fast azelluläres fibrotisches kapselbildendes Narbengewebe. Die Composite Materialien erwiesen sich als wesentlich gewebefreundlicher als

Silikatzement. Bei der Implantation eines Composite Materials 15 Minuten nach der Aushärtung erhielt SAYEGH (42) nach 3 Wochen eine mäßige nach 8 Wochen eine milde Reaktion. Im Vergleich ergab Silikat eine stärkere Reaktion.

Eine starke Reaktion beschreibt WELKER (58) nach der Implantation von ausgehärteten Probekörpern des Pulver - Flüssigkeit - Composites auf Bowen Basis Evicrol (Leçiva Dental). Evicrol erwies sich als nicht oberflächenstabil. Isolierte Substanzpartikel verursachten kleine Granulome. Solche isolierten Substanzpartikel wurden bei den Paste - Paste Präparaten Cosmic und Estic (57) nicht gefunden. Dennoch erwies sich Evicrol als weniger gewebschädigend als Silikatzement. MATSUI (35) implantierte ein autopolymerisierendes Acrylat, das Composite Füllungsmaterial auf Bowen Basis Addent (3 M Company) und ein polymerisierbares hochmolekulares Monomer. Die Probekörper wurden unmittelbar nach ihrer Aushärtung subcutan in Rattenrücken implantiert. Die Reaktion wurde nach 17 und 60 Tagen für das Monomer und das Acrylat als mild, für Addent als mild bis mäßig bezeichnet. Vergleichsweise erzielte Gold eine mildere, Amalgam eine ähnliche und Silikatzement eine schwere Reaktion. Diesen Befund beschreibt auch CHAN (7), der Probekörper von Addent und Adaptic (Johnson und Johnson) im Vergleich zu Edelstahl in die Rückenmuskulatur von Ratten implantierte. Edelstahl erwies sich als weniger toxisch als Addent und Adaptic, die nach 4 Wochen eine sehr milde Reaktion und die Ausbildung einer fibrösen Kapsel zeigten. MITCHELL (36) und BOYD (5) implantierten ausgehärtete Probekörper eines Zementes auf Kunststoffbasis subcutan in Rattenrücken. Es ergaben sich bei Beobachtungszeiträumen von 2 Tagen, 2 Wochen und 4 Wochen schwächere Reaktionen als bei Silikatzement.

Bei Prüfungen an Zellkulturen testete SCHMALZ (44) die Wirkung von verschiedenen Konzentrationen von Methyl - Methacrylat - Monomer auf Mäusefibroblasten. Dabei wurde festgestellt, daß mit steigender Konzentration eine verstärkte Hemmung der Eiweissynthese stattfindet. KOZIOROWSKA (26) testete das Composite Material Isopast (Vivadent) an menschlichen embryonalen Fibroblasten. Das Ergebnis besagte, daß der Katalysator und das frisch angespatelte Material mit erhöhtem Katalysatorgehalt eine geringe Wachstumshemmung verursacht. Nach den Ergebnissen von POWELL (38), der 18 feste Materialien in der Zellkultur und im Implantationsversuch testete und teilweise das Ergebnis - nicht toxisch - im Implantationsversuch aber - cytotoxisch - in der Zellkultur erzielte, wäre es interessant Durafill in der Zellkultur zu testen, da diese das empfindlichere System darzustellen scheint.

Stufe II

Bei Anwendungstests an Affen erzielte KLÖTZER (22) mit den Composite Materialien Ectic (Kulzer) und Compocap (Vivadent) leichte bis mäßige Pulpenreaktionen, die mit Unterfüllung vollständig vermieden werden konnten. TRONSTAD (54) testete das PMMA Composite Material Polycap (Ivoclar) den Resin Zement Sevriton (de Trey) und das Composite Material auf Bowen Basis Concise (3 M Company) in der Zellkultur und an Affenzähnen. Dabei erwies sich in der Zellkultur Polycap als mäßig toxisch, Sevriton und Concise als stärker toxisch. Die

Prüfung an vitalen Affenzähnen führte zu ähnlichen Ergebnissen. Sevriton führte zu schweren Pulpenschäden bei 50 % der behandelten Zähne, Concise bei 20 %. Polycap führte bei allen behandelten Zähnen zu leichten bis mäßigen Reaktionen. Bei jungen Pulpen war eine Ausheilungstendenz erkennbar. Gleiche Ergebnisse erhielt auch DAHL (9), der Sevriton ebenfalls in der Zellkultur und an Affenzähnen testete. RIETHE (40) stellte die sehr gute Verträglichkeit des Composite Füllungsmaterials Isocap (Vivadent) fest. Isocap besteht aus einer organischen Matrix mit organischen Füllstoffen. Das Material wurde an Affenzähnen getestet. Nach Beobachtungsperioden von 9 und 34 Tagen wurden keine bis minimale Pulpenreaktionen histologisch festgestellt. Ein erstaunliches Ergebnis fand STANLEY (47). Er testete die Toxizität von 8 Bestandteilen von Composite Materialien einzeln an Affenzähnen. Nach einer Beobachtungszeit von 21 Tagen wurde die Reaktion histologisch untersucht. Alle 8 Komponenten hatten keine bis eine minimale toxische Wirkung. Es müssen also weitere Untersuchungen nach toxischen Interaktionen der einzelnen Komponenten stattfinden. LILLY (32) stellte bei einem Schleimhautirritationstest mit flüssigem Methylmethacrylat die Bildung eines milden Erythems mit lokalen Entzündungsherden fest.

Stufe III

Bei Anwendungstests an menschlichen Zähnen beschreibt LANGE LAND (28) eine negative Wirkung von Kunststoffzementen auf die Zahnpulpa. Ebenfalls pulpaschädigende Wirkung stellte TAATZ (50) bei der Testung des PMMA Composite Materials Noracryl 100 fest. Noracryl wurde an vitalen Prämolaren ohne Unterfüllung gelegt. Nach 4 Wochen wurden partielle Pulpennekrosen festgestellt. STANLEY (48) testete die Composite Materialien auf Bowen Basis HL 72 und Enamelite an vitalen menschlichen Zähnen. Es entstanden schwere Entzündungen und Nekrosen.

Bei klinischen Untersuchungen beobachtete KLÖTZER (21) Entzündungen der Gingiva in der Nachbarschaft von Kunststofffüllungsmaterialien und provisorischen Kronen aus halthärtendem PMMA. Hierfür werden von KLÖTZER (23, 24), WAERHANG (56), JENSEN (19) und LARATO (29) die chemischen Additive und Reaktorsysteme von PMMA, Resin Zementen und Composite Materialien verantwortlich gemacht. Nach Beobachtungen von TRIVEDI (53) führen Composite Materialien in der Nachbarschaft der Gingiva zu Entzündungen. TRIVEDI führt die Bereitschaft der Gingiva zur Entzündung auf den Rest-Monomergehalt des Composites, jedoch ebenso auf mechanische Ursachen wie schlecht polierbare raue Oberfläche und sich daraus ergebende vermehrte Plaqueakkumulation zurück.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Gewebeverträglichkeit von polymerisierten und nicht polymerisierten Probekörpern des Composite Füllungsmaterials Durafill (Kulzer; Siliziumdioxid-Methacrylsäureester) durch Beurteilung der Gewebelager untersucht.

Im Vergleich zu in der Literatur dargestellten Ergebnissen, die mit PMMA Kunststoffen erzielt wurden, zeigten beide Probekörper nach vier Wochen eine relativ gute Gewebeakzeptanz.

Bei der histologischen Beurteilung der Gewebereaktion deutet sich die gute Verträglichkeit bei dem polymerisierten Probekörper früher an als bei dem Vergleichspräparat. Die gewebliche Abwehrreaktion ist bei beiden Materialien qualitativ gleichwertig, aber unterschiedlich in ihrer Quantität. Vier Wochen nach der Implantation hat die Abwehrreaktion um beide Probekörpertypen einen annähernd gleichen Entwicklungsstand erreicht.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADA:

Recommended standard practices for biological
evaluation of dental materials.

The Journal of the American Dental Association
84 (1972), 382 - 387

2. Autian, J.:

General Toxicity And Screening Tests For
Dental Materials

International Dental Journal 24 (1974), 235 - 250

3. Autian, J.:

Toxicological Evaluation of Biomaterials:
Primary Acute Toxicity Screening Program
Artificial Organs 1 (1977), 53 - 60

4. Baume L.J., Préjean, F. und Holz, J.:

Les possibilités d' une normalisation des essais
clinique concernant les produits d' obturation
dentaire

Schweizerische Monatszeitschrift für Zahnheil-
kunde 86 (1976), 607 - 629

5. Boyd, J.B. und Mitchell, D.F.:

Reaction of Subcutaneous connective Tissue of
Rats To Implanted Dental Cements

Journal of Prosthetic Dentistry 11 (1961), 174 - 182

6. Brayley, S.A.:
Acceptable Plastic Implants
in "Modern Trends in Biomechanics",
Vol. 1 (1970), 25 - 51, Chapt. 2
Simpson, D.C.; Ed. Butterworth, London
7. Chan, K.C., Narendar N.S. and Khowassah, M.A.F.:
Tissue reaction to two composite resins
Journal of Prosthetic Dentistry
27 (1972), 176 - 180
8. Coleman, D.L., King, R.N. and Andrade, J.D.:
The Foreign Body Reaction:
A Chronic Inflammatory Response
Journal of Biomedical Materials Research
8 (1974), 199 - 211
9. Dahl, B.L. Ironstad, L. und Spangberg, L.:
Biological tests of a temporary crown and
bridge Material
Journal of Oral Rehabilitation
1 (1974), 299 - 309
10. Davila, J.C., Lautsch, E.V. und Palmer, T.E.:
Some physical factors affecting the acceptance
of synthetic materials as tissue implants.
Annals of the New York Academy of Sciences
146 (1968), 138 - 147
11. Eder, M. und Gedigk, P.:
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der
Pathologischen Anatomie
Kap. 3. X. Fremdkörperreaktionen
29 (1975), 130

12. FDI:

Recommended standard practices for biological
evaluation of dental materials

International Dental Journal

30 (1980), 140 - 188

13. Guess, W.L., Rosenbluth, S.A. und Schmidt, B.:

Agar Diffusion Method for Toxicity Screening
of Plastics on Cultured Cell Monolayers

Journal of Pharmaceutical Sciences

54 (1965), 1545 - 1547

14. Harndt, R.:

Biologische Testmethoden

Deutsche zahnärztliche Zeitschrift

26 (1971), 316 - 326

15. Hazleton Laboratories America, INC:

Acute Systemic Toxicity study in Rats-Durafill
(1979)

16. Hazleton Laboratories America, INC:

Mucous Membrane Irritation study in Hamsters -
Durafill

(1979)

17. Hazleton Laboratories America, INC

Muscle Implant study in Rabbits - Durafill
(1979)

18. Hoffmann, C.:

Feingewebliche Untersuchungen zur Verträglichkeit
von Palavit im Tierversuch
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für
Orthopädie; 42. Kongreß, Salzburg 8. - 11.9.1954;
Stuttgart Enke (1955), 352 - 353

19. Jensen, J.R. und Zander, H.A.:

Effect of two cementing materials on the tissues
Journal of Dental Research
34 (1955), 699

20. Kaminski, E.J., Oglesby, R.J., Wood, N.K.,
und Sandrik, J. :

The Behavior of Biological Materials at Different
Sites of Implantation
Journal of Biomedical Materials Research
2 (1968), 81 - 88

21. Klötzer, W.I.:

Die Reaktion der Gingiva im Kontakt mit
zahnärztlichen Materialien
Deutsche zahnärztliche Zeitschrift
28 (1973), 1181 - 1191

22. Klötzer, W.I.; Rosendahl, R. und Riethe, P.:

Komposit - Füllungsmaterialien im Tierversuch
Deutsche zahnärztliche Zeitschrift
32 (1977), 367 - 372

23. Klötzer, W.T.:

Prüfung der biologischen Reaktion der lebenden
Gewebe auf zahnärztliche Kunststoffe
Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift
30 (1975) 126 - 131

24. Klötzer, W.T.:

Tierexperimentelle Prüfung von Materialien und
Methoden der Kronen und Brückenprothetik
Habil. - Schrift, Tübingen 1971

25. Klötzer, W.T. und Langeland, K.:

Tierexperimentelle Prüfung von Materialien und
Methoden der Kronen und Brückenprothetik
Schweizerische Monatszeitschrift für Zahnheilkunde
83 (1973), 163 - 244

26. Koziorowska, J. und Krzywicki, J.:

Untersuchungen über die Zytotoxizität der
Isopasten
Die Quintessenz der Zahnheilkunde
9 (1978), 29 - 35

27. Langeland, K.:

Biologische Prüfungsverfahren zur Beurteilung
zahnärztlicher Materialien
Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift
20 (1965), 1291 - 1289

28. Langeland, K.:

Pulp reaction to resin cements
Acta Odontologica Scandinavica
13 (1956), 239

29. Larato, D.C.:

Influence of a composite resin restoration
on the gingiva

Journal of Prosthetic Dentistry

28 (1972), 402 - 404

30. Lawrence, W.H., Mitchell, J.L., und Guess, W.L.:

Toxicity of plastics used in medical practice

I. Investigation of tissue response in animals
by certain unitpackaged polyvinyl chloride
administration devices.

Journal of Pharmaceutical Sciences

52 (1963), 958 - 963

31. Leininger, R.J.:

Polymers as surgical implants

Critical Reviews In Bioengineering

1 (1972), 333 - 381

32. Lilly, G.E., Cutcher, J.L. und Jendresen, M.D.:

Reaction of Oral Mucous Membranes to Selected
Dental Materials

Journal of Biomedical Materials Research

6 (1972), 545 - 551

33. Loomis, T.A.:

Essentials of Toxicology

Lea and Febiger, Philadelphia (1974)

34. Magnusson, B. und Kligmann, A.M.:

The identification of contact allergens by
animal assay. The guinea pig maximization test
Journal of Investigative Dermatology
52 (1969), 268 - 278

35. Matsui, A., Buonocore, M., Sayegh, F.
und Yamaki, M.:

Reactions to Implants of conventional and
New Dental Restorative Materials
Journal of Dentistry For Children
9 (1967), 316 - 322

36. Michell, D.F.:

The irritational qualities of dental materials
The Journal of The American Dental Association
59 (1959), 954 - 966

37. Neupert, G. und Welker, D.:

Vergleichende Untersuchungen der zytotoxischen
Wirkung von Composite - Füllungsmaterial und
Silikatzement
Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift
31 (1976), 919 - 923

38. Powell, D., Lawrence, W.H., Turner J. und Autian, J.:

Development of a Toxicity Evaluation Program
for Dental Materials and Products
I. Screening for Irritant Responses
Journal of Biomedical Materials Research
4 (1970), 583 - 596

39. Riethe, P.:

Entwicklung der Frontzahnfüllungswerkstoffe
Zahnärztliche Mitteilungen
6 (1978), 316 - 381

40. Riethe, P., Rotgans, J. und Schmalz, G.:

Experimentelle Prüfungen mit einem neuen Füllungs-
material (Isocap)
Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift
33 (1978), 609 - 615

41. Roggatz, J. und Ullmann, G.:

Tierexperimentelle Untersuchungen über die
Reaktion des Weichteillagers auf flüssiges
und auspolymerisiertes Palacos
Archiv Für Orthopädische und Unfall - Chirurgie
68 (1970), 282 - 293

42. Sayegh, F.S. und Reed, A.J.:

Tissue reactions to a new restorative Material
Journal of Prosthetic Dentistry
22 (1969), 468 - 478

43. Schautz, R.:

Zur Differentialdiagnose und Variabilität
von Fremdkörpergranulomen
Ärztliche Wochenschrift
27 (1954), 630 - 634

44. Schmalz, G.:

Der Einfluß von Methyl - Methacrylat - Monomer
auf den Stoffwechsel von L - Zellen
Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift
34 (1979), 193 - 195

45. Schwickerath, H.:

Kunststoffe in der Zahnerhaltung (eine Übersicht)
Die Quintessenz der Zahnheilkunde
5 (1977), 41 - 51

46. Söremark, R.:

Some biological effects caused by prosthetic
materials, Swedish Dental Journal
3 (1979), 1-7

47. Stanley, H.R., Bowen, R.L. und Folio, J.:

"Composites In Dentistry"
A Symposium Celebrating the 50th Anniversary
of Cooperation Between the ADA and NBS in
Dental Research 1928 - 1978
Reprint from: Compatibility of various
Materials with Oral Tissues.
II: Pulp Responses to Composite Ingredients
Journal of Dental Research
58 (1979), 1507 - 1517

48. Stanley, H.R., Going, R.E. und Chauncey, H.H.:

Human pulp response to acid pretreatment of
dentin and to composite restoration
The Journal Of The American Dental Association
91 (1975), 817 - 825

49. Szyszkowitz, R.:

Einbau und Abbau von Knochenzement bei
Kombinationen - Osteosynthesen im Tierversuch
Archiv Für Orthopädische und Unfall - Chirurgie
71 (1971), 71 - 94

50. Taatz, R., Taatz, H. und Stiefel, A.:
Untersuchungen zur Eignung von Noracryl 100
als Füllungsmaterial
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
64 (1976), 800 - 809
51. The United States Pharmacopeia XVIII
Biological Test- Plastic Containers
Mack Publishing Co. Easton, Pa., 1970
52. The United States Pharmacopeia XIX
Biological Tests - Plastic Containers
Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975
53. Trivedi, S.C. und Talim, S.T.:
The response of human gingiva to restorative
materials
Journal Of Prosthetic Dentistry
29 (1973), 73 - 80
54. Ironstad, L. und Spangberg, L.:
Biologic tests of a methyl methacrylate
composite material
Scandinavian Journal Of Dental Research
82 (1974), 93 - 98
55. Turner, J.E., Lawrence, W.H. und Autian J.:
Subacute Toxicity Testing of Biomaterials
Using Histopathologic Evaluation of Rabbit
muscle Tissue
Journal Of Biomedical Materials Research
7 (1973), 39 - 58

56. Waerhaug, J. und Zander, H.A.:

Reaction of gingival tissues to self-curing
acrylic restorations
The Journal Of The American Dental Association
54 (1957), 760 - 768

57. Welker, D., Katenkamp, D. und Neupert, G.:

Bindegewebsreaktionen nach Implantation von
Composite - Füllungsmaterial und Silikat -
Zement
Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift
32 (1977), 533 - 536

58. Welker, D., Katenkamp, D. und Neupert, G.:

Biologisch - experimentelle Untersuchungen
von Füllungswerkstoffen unter besonderer
Berücksichtigung des Composite - Materials
Evicrol
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
67 (1979), 145 - 150

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. F. Lampert für die Überlassung des Themas dieser Arbeit danken.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. W. Ketterl für die Ermöglichung der Arbeit durch das Zurverfügungstellen von Tieren und von Hilfsmitteln seiner Abteilung.

Herrn Dr. Königsmann vom Battelle Institut Frankfurt danke ich für die Anfertigung der histologischen Schnitte und die histologische Beratung.

Lebenslauf

Geboren am 15.12.1953 in Düsseldorf als Tochter von Rechtsanwalt Dr. Dietrich Fischer und seiner Ehefrau Diplom Volkswirtin Hildegard Fischer geb. Haas.

Grundschule von 1960 - 1963 in Essen,

von 1963 - 1964 in Mülheim - Ruhr.

Gymnasium von 1964 - 1972 in Mülheim- Ruhr,

Abschluß : Abitur (26.5.1972)

Studium der Zahnheilkunde von Oktober 1972 -

November 1979 an der Johannes Gutenberg

Universität in Mainz.

Naturwissenschaftliche Vorprüfung am 3.10.1974

Zahnärztliche Vorprüfung am 5.10.1976

Zahnärztliche Prüfung am 23.11.1979

Berufsausübung als Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Zahn-, Mund- und Kieferklinik der Johannes Gutenberg Universität in Mainz:

1.4. 1980 - 30.9.1980 in der Abteilung für Prothetik,

seit 1.10.1980 in der Abteilung für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie.

Druck: I.B.Heim GmbH., Flachsmarkstrasse 28/30, 6500 Mainz

